

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> :</b> <b>A61K 7/16, 7/18</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/37033</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 29. Juni 2000 (29.06.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP99/09683 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 9. Dezember 1999 (09.12.99) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 198 58 662.0 18. Dezember 1998 (18.12.98) DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> KROPF, Christian [DE/DE]; Cäcilienstrasse 4, D-40597 Düsseldorf (DE). BRÜNINGHAUS, Ulrike [DE/DE]; An der Dorfstrasse 6, D-40789 Monheim (DE). PASTURA, Amerigo [DE/DE]; Sauerbruchstrasse 3a, D-58453 Witten (DE). HEMPEL- MANN, Rolf [DE/DE]; St. Herblainer Strasse 11, D-66386 St. Ingbert (DE). MEINDERS, Michael [DE/DE]; Am Eickerhof 11, D-47800 Krefeld (DE). ROTH, Marcel [DE/DE]; Weststrasse 17, D-40597 Düsseldorf (DE). WÜLKNITZ, Peter [DE/DE]; Im Erlengrund 9, D-42799 Leichlingen (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, PL, SK, US; europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
<b>(54) Title:</b> FINE SUSPENSIONS OF POORLY SOLUBLE CALCIUM SALTS AND THEIR USE IN DENTAL CARE PRODUCTS <b>(54) Bezeichnung:</b> FEINTEILIGE SUSPENSIONEN SCHWERLÖSLICHER CALCIUMSALZE UND DEREN VERWENDUNG IN ZAHNPFLEGEMITTELN <b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to suspensions of poorly water-soluble calcium salts, selected from the phosphates, fluorides and fluorophosphates, in liquid media, preferably in water, containing suspended primary particles between 5 and 50 nm in diameter and between 10 and 150 nm in length. Said suspensions are stabilized by a contents of at least 0.01 % by weight, in relation to the weight of the suspension, of a water-soluble surface-active agent or water-soluble polymeric protective colloid so as to prevent agglomeration. The suspensions are suitable as remineralizing components in compositions used for the cleaning and care of the teeth.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Suspensionen von wenig wasserlöslichen Calciumsalzen, ausgewählt aus Phosphaten, Fluoriden und Fluorophosphaten in flüssigen Medien, bevorzugt in Wasser mit suspendierten Primärteilchen mit Durchmessern von 5 bis 50 Nanometern und Längen von 10 bis 150 Nanometern, werden durch einen Gehalt von wenigstens 0,01 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Suspension, eines wasserlöslichen Tensids oder eines wasserlöslichen polymeren Schutzkolloids gegen Agglomeration stabilisiert. Die Suspensionen eignen sich als remineralisierende Komponente in Zusammensetzungen zur Reinigung und Pflege der Zähne.</p>		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter: Application No  
PCT/EP 99/09683A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K7/16 A61K7/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 110 900 A (COLGATE-PALMOLIVE) page 2, line 4 - line 100; claims 1-9 ---	1-4, 6, 7
X	GB 2 206 338 A (SANGI K.K.) 5 January 1989 (1989-01-05) page 8, paragraph 1; claims 1-11 ---	1, 2, 4, 6, 7
X	EP 0 208 790 A (MITSUBISHI RAYON) 21 January 1987 (1987-01-21) claims 1-8 ---	1-4
X	EP 0 732 343 A (MITSUBISHI CHEMICAL) 18 September 1996 (1996-09-18) claims 1-17 -----	1, 2, 4

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 2000

Date of mailing of the international search report

11/04/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fouquier, J-P

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 1110900 A		BE 680068 A DE 1617371 A FR 5579 M FR 1484762 A IT 1002501 B NL 6605904 A NO 115750 B OA 2079 A	03-10-1966 01-04-1971 27-11-1967 27-09-1967 20-05-1976 04-11-1966 25-11-1968 05-05-1970
GB 2206338 A	05-01-1989	CA 1327256 A DE 3816237 A FR 2617398 A IT 1218019 B JP 1110608 A JP 2724307 B US 5135396 A	01-03-1994 12-01-1989 06-01-1989 30-03-1990 27-04-1989 09-03-1998 04-08-1992
EP 208790 A	21-01-1987	JP 61163903 A JP 61174248 A AU 5356786 A WO 8604337 A	24-07-1986 05-08-1986 13-08-1986 31-07-1986
EP 732343 A	18-09-1996	JP 8253510 A CA 2170723 A CN 1141302 A DE 69602653 D DE 69602653 T US 5889285 A	01-10-1996 15-09-1996 29-01-1997 08-07-1999 28-10-1999 30-03-1999

## Patentanmeldung

### „Feinteilige Suspensionen schwerlöslicher Calciumsalze und deren Verwendung in Zahnpflegemitteln“

Die Erfindung betrifft feinteilige Suspensionen schwerlöslicher Calciumsalze, die aufgrund ihrer Teilchengröße im Nanometerbereich und ihrer Stabilität gegen Agglomeration sich besonders für die Anwendung in Zahnpflegemitteln eignen.

Phosphatsalze des Calciums werden seit langem sowohl als Abrasivkomponenten als auch zur Förderung der Remineralisierung des Zahnschmelzes den Rezepturen von Zahnreinigungsmitteln und Zahnpflegemitteln zugesetzt. Dies gilt insbesondere für Hydroxylapatit und Fluorapatit sowie für amorphe Calciumphosphate und für Brushit (Dicalciumphosphat-dihydrat). Aber auch Calciumfluorid ist als Bestandteil von Zahnreinigungsmitteln und als Komponente zur Festigung des Zahnschmelzes und zur Kariesprophylaxe mehrfach beschrieben worden.

Die Verfügbarkeit dieser Substanzen für die erwünschte Remineralisierung hängt ganz entscheidend von der Teilchengröße dieser in Wasser schwerlöslichen und in den Zahnpflegemitteln dispergierten Komponenten ab. Man hat daher vorgeschlagen, diese schwerlöslichen Calciumsalze in feinster Verteilung einzusetzen.

Aus DE-A-2134862 war z.B. ein Zahnpflegemittel für hypersensible Zähne bekannt, das feinstteiligen Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_5[(\text{PO}_4)_3\text{OH}]$ ) enthält, dessen Teilchengröße aber mit 6 – 8  $\mu\text{m}$  (Mikrometer) angegeben wird, da durch Mahlung kaum höhere Feinheiten erzielbar sind.

erhaltener, schwerlöslicher Salze wird nicht offenbart. Aus WO 96/34829 A1 ist ein Verfahren zur Herstellung wenig agglomerierter Teilchen im Nanometerbereich bekannt, bei welchem eine Suspension solcher Teilchen aus den Precursoren in einem flüssigen Medium, das für die Partikel kein nennenswertes Lösevermögen aufweist, in Gegenwart einer oberflächenblockierenden Substanz hergestellt wird. In einer anderen Ausführungsform wird ein Sol, das amorphe oder teilkristalline Nanopartikel enthält, in Gegenwart der oberflächenblockierenden Substanz suspendiert. Als oberflächenblockierende Substanzen werden auch (Poly)carbonsäuren und nichtionogene Tenside genannt. Als geeignete Teilchen werden jedoch nur Oxid(hydrate), Sulfide, Selenide, Telluride und Phosphide offenbart, die aus hydrolysierbaren Salzen oder metallorganischen Verbindungen durch Wasserzusatz oder pH-Änderung ausgefällt werden. Phosphate oder Fluoride des Calciums oder eine Verwendung der Suspensionen in Zahnpflegemitteln sind nicht offenbart.

Es wurde nun gefunden, daß sich auch Suspensionen von in Wasser schwerlöslichen Calciumsalzen in sehr feinteiliger Form während der Ausfällung oder kurz danach stabilisieren lassen, wenn man die Ausfällung in Gegenwart eines Agglomerations-Inhibitors durchführt oder die Dispersion in Gegenwart des Agglomerationsinhibitors redispersiert.

Gegenstand der Erfindung ist daher eine Suspension von wenig wasserlöslichen Calciumsalzen, ausgewählt aus Phosphaten, Fluoriden und Fluorophosphaten in einem flüssigen Medium, in dem diese Calciumsalze nicht oder wenig löslich sind, dadurch gekennzeichnet, daß die Calciumsalze in Form von Primärteilchen mit Durchmessern von 5 bis 50 Nanometern (nm) und Längen von 10 bis 150 Nanometern vorliegen und durch einen Gehalt von wenigstens 0,01 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Suspension, eines wasserlöslichen Tensids oder eines wasserlöslichen polymeren Schutzkolloids gegen Agglomeration stabilisiert sind.

Als wenig löslich bzw. wenig wasserlöslich sollen solche Salze verstanden werden, die in Wasser bzw. in dem flüssigen Suspensionsmedium zu weniger als 1 g/l (20° C) löslich

Als kationische Tenside sind z.B. Alkyl-trimethylammoniumchlorid, Alkyl-dimethylbenzyl-ammoniumchlorid, Alkylpyridiniumchlorid, Alkyl-dimethyl-hydroxyethylammonium-chlorid, Acylimidazolium-methosulfate und Acyloxyethyl-trimethylammonium-chlorid geeignet.

Als zwitterionische Tenside eignen sich z.B. Betaintenside wie z.B. Alkyl-dimethyl-carboxymethyl-betain und Acylaminoalkyl-dimethyl-carboxymethyl-betain.

Auch Amphotenside wie z.B. Alkylaminopropan-carbonsäure eignen sich als ionische Tenside.

Bevorzugt geeignet sind jedoch die nichtionischen Tenside, insbesondere die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid an Lipide mit beweglichen Wasserstoffatomen. Solche geeigneten nichtionischen Tenside sind z.B. die Anlagerungsprodukte von 6 – 60 Mol Ethylenoxid an lineare Fettalkohole, an Fettsäuren, an Fettamine, an Fettsäuremonoglyceride, an Sorbitan-fettsäuremonoester, an Alkylphenole, an Zucker-Fettsäuremonoester, an Methylglucosid-Fettsäuremonoester sowie an Fettsäuremonoethanolamide. Weitere bevorzugt geeignete nichtionische Tenside sind die Alkyl(oligo)glucoside, die durch Umsetzung von Glucose mit  $C_8$ - $C_{18}$ -Fettalkoholen oder durch Umacetalisierung von Butyl-(oligo)-glucosid mit Fettalkoholen zugänglich sind. Bevorzugt geeignete Alkyl-(oligo)-glucoside sind z.B. die Alkyl- $(C_8$ - $C_{16})$ -glucoside mit mittleren Oligomerisationsgraden (des Glucosidrestes) von 1 bis 2. Solche Produkte sind z.B. unter der Handelsbezeichnung Plantacare®1200 oder Plantacare®600 im Handel. Weitere bevorzugt geeignete nichtionogene Tenside sind die durch Ethoxylierung von gehärtetem Rizinusöl erhältlichen Gemische, die z.B. durch Anlagerung von 30, 40 oder 60 Mol Ethylenoxid an gehärtetes Rizinusöl erhalten werden.

Schließlich sind auch Aminoxid-Tenside und Zucker-Fettsäureester als nichtionogene Tenside geeignet.

andererseits nach der Fällungsreaktion durch Aufkonzentrieren, z.B. durch Filtration oder Zentrifugation oder durch Abdestillation eines Teils des Wassers erhöhen, ohne daß die Wirkung des Tensids oder des Schutzkolloids dabei verlorenght.

Die Konzentration des Tensids oder des polymeren Schutzkolloids in der wäßrigen Suspension beträgt z.B. 0,1 bis 20 Gew.-%, bevorzugt 0,1 – 10 Gew.-%, bezogen auf den Gehalt an schwerlöslichem Calciumsalz. In einer bevorzugten Ausführung enthält die erfindungsgemäße Suspension daher 1 – 40 Gew.-% der schwerlöslichen Calciumsalze und zur Stabilisierung 0,1 – 10 Gew.-% eines wasserlöslichen Tensids oder eines wasserlöslichen polymeren Schutzkolloids, bezogen auf das Gewicht des Calciumsalzes.

Bevorzugt geeignet zur Stabilisierung gegen Agglomeration sind vor allem die nichtionischen Tenside in einer Menge von 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des Calciumsalzes. Als besonders wirksam haben sich die nichtionischen Tenside vom Typ der Alkyl- $C_8$ - $C_{16}$ -(oligo)-glucoside und der Ethoxylate des gehärteten Rizinusöls erwiesen. Diese können zur Stabilisierung auch mit den polymeren Schutzkolloiden zusammen eingesetzt werden.

Zur Herstellung erfindungsgemäßer Suspensionen in anderen flüssigen Medien geht man zweckmäßigerweise von erfindungsgemäßen wäßrigen Suspensionen aus, befreit diese durch Filtration oder Zentrifugation von der wäßrigen Phase, trocknet gegebenenfalls die Nanopartikel und redispergiert sie in organischen Lösungsmitteln. Dabei ist eine erneute Zugabe von Tensiden oder Schutzkolloiden nicht mehr erforderlich, da die Nanopartikel die zur Hemmung der Agglomeration erforderlichen Mengen der Stabilisatoren an der Oberfläche adsorbiert enthalten. Feinteiligkeit und Stabilität solcher Suspensionen ist daher mit der wäßriger Suspensionen vergleichbar. Eine andere Möglichkeit besteht darin, die wäßrige Suspension mit einem höhersiedenden Lösungsmittel, z.B. mit Glycerin, zu mischen und das Wasser destillativ zu entfernen. Als organisches flüssiges Medium eignet sich, insbesondere im Hinblick auf die Verwendung in Zahnpflegemitteln, vor allem Glycerin und dessen flüssige Gemische mit Sorbit und ggf. mit Wasser.

- Süßstoffe wie z.B. Saccharin-Natrium, Natrium-cyclamat, Aspartame, Acesulfan K, Steviosid, Monellin, Glycyrrhizin, Dulcin, Lactose, Maltose oder Fructose
- Konservierungsmittel und antimikrobielle Stoffe wie z.B. p-Hydroxybenzoesäureester, Natriumsorbat, Triclosan, Hexachlorphen, Phenylsalicylsäureester, Thymol usw.
- Pigmente wie z.B. Titandioxid oder Pigmentfarbstoffe zur Erzeugung farbiger Streifen
- Puffersubstanzen z.B. primäre, sekundäre oder tertiäre Alkaliphosphate, Citronensäure/Na-Citrat
- wundheilende und entzündungshemmende Wirkstoffe, z.B. Allantoin, Harnstoff, Azulen, Panthenol, Acetylsalicylsäure-Derivate, Pflanzenextrakte, Vitamine, z.B. Retinol oder Tocopherol.

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand näher erläutern:



eintrat. Überschüssiger Ammoniak wurde destillativ abgetrennt, anschließend wurde über Dialyse nitratfrei gewaschen. Durch Einengen am Rotationsverdampfer wurde eine 10 Gew.-%ige Suspension von Hydroxylapatit hergestellt. Die Teilchengrößen lagen bei 30 nm (volumengemittelt) im Durchmesser. (Bestimmung mit dem Micro-Trac 3.150 Ultrafine Particle Analyzer 150 durch Mittelung über das Gesamt-Teilchenvolumen).

### **1.3 Herstellung einer Suspension von Hydroxylapatit analog Beispiel 1.2 (ausgehend von $\text{CaCl}_2$ )**

11,95 g Calciumchlorid wurden in VE-Wasser gelöst und auf 100 ml aufgefüllt. Ebenso wurden 7,4 g Ammoniumhydrogenphosphat in VE-Wasser gelöst und auf 100 ml aufgefüllt. Die Lösungen wurden unter Bildung eines voluminösen Niederschlags zusammengegeben. Zu der Suspension wurde 37 %ige Salzsäure zugetropft, bis sich der Niederschlag bei pH 2 vollständig gelöst hat.

Eine Mischung aus 200 ml VE-Wasser, 200 ml 25 %iger Ammoniaklösung und 20 g Cremophor RH 60® (BASF, Ricinusöl + 60 EO) wurde vorgelegt. Bei 0° C wurde die Apatitlösung in diese Lösung unter Rühren eingetropft, wobei Niederschlagsbildung eintrat. Überschüssiger Ammoniak wurde destillativ abgetrennt, anschließend wurde über Dialyse nitratfrei gewaschen. Durch Einengen am Rotationsverdampfer wurde eine 10 Gew.-%ige Suspension von Hydroxylapatit hergestellt. Die Teilchengrößen lagen bei 10 – 35 nm x 20 – 50 nm (Durchmesser x Länge).

### **1.4 Herstellung einer Hydroxylapatit-Suspension analog Beispiel 1.2 unter Verwendung von Arlatone 289 (BASF)**

Anstelle von 20 g Cremophor RH 60 wurden 35 g Arlatone 289 eingesetzt. Es wurde eine 10 Gew.-%ige Suspension von Hydroxylapatit mit einer mittleren Partikelgröße von 40 nm erhalten. (Micro-Trac 3.150 Ultrafine Particle Analyzer).

### **1.5 Herstellung einer Hydroxylapatit-Suspension in Glycerin**

0,3 Mol Calciumchlorid wurden in 2000 ml VE-Wasser gelöst und auf 25° C temperiert. Mit Ammoniaklösung wurde ein pH von 12 eingestellt. Unter starkem Rühren wurde anschließend eine auf 25° C temperierte und mit Ammoniak auf pH 10 eingestellte

## 2. Zahncremes mit Calciumsalz-Nanopartikeln

Rezeptur-Beispiele	2.1	2.2
Sident® 8	10,0 Gew.-%	10,0 Gew.-%
Sident® 22S	7,0 Gew.-%	7,0 Gew.-%
Sipernat® 320DS	0,8 Gew.-%	0,8 Gew.-%
CaF <sub>2</sub> -Suspension Beispiel 1.7	5,0 Gew.-%	-
Hydroxylapatit-Suspension Beispiel 1.1	-	5,0 Gew.-%
Polywachs 1550	2,0 Gew.-%	2,0 Gew.-%
Texapon K 1296	1,5 Gew.-%	1,5 Gew.-%
Titandioxid	1,0 Gew.-%	1,0 Gew.-%
Cekol 500 T	1,0 Gew.-%	1,0 Gew.-%
Na-Fluorid	0,33 Gew.-%	0,33 Gew.-%
Na-Benzotat	0,25 Gew.-%	0,25 Gew.-%
Aroma	1,0 Gew.-%	1,0 Gew.-%
Tagat S	0,2 Gew.-%	-
Na-Saccharinat	0,15 Gew.-%	0,15 Gew.-%
Tri-Natriumphosphat	0,10 Gew.-%	0,10 Gew.-%
Sorbit (70 %ig in Wasser)	31,0 Gew.-%	31,0 Gew.-%
Wasser	ad 100 Gew.-%	ad 100 Gew.-%

Es wurden folgende Handelsprodukte verwendet:

Plantaren®1200	:	C <sub>12</sub> -C <sub>16</sub> -Fettalkohol-oligo-(1.4)-glucosid ca. 50 Gew.-% in Wasser Hersteller: HENKEL KGaA
Cremophor®RH 60	:	Rizinusöl(hydriert)-poly(60)-glycolether Hersteller: BASF
Arlatone®289	:	Rizinusöl(hydriert)-poly(54)-glycolether

### Patentansprüche

1. Suspensionen von wenig wasserlöslichen Calciumsalzen, ausgewählt aus Phosphaten, Fluoriden und Fluorophosphaten in einem flüssigen Medium, in dem diese Salze nicht oder wenig löslich sind, dadurch gekennzeichnet, daß die Calciumsalze in Form von Primärteilchen mit Durchmessern von 5 bis 50 Nanometern und Längen von 10 bis 150 Nanometern vorliegen und durch einen Gehalt von wenigstens 0,01 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Suspension, eines wasserlöslichen Tensids oder eines wasserlöslichen polymeren Schutzkolloids gegen Agglomeration stabilisiert sind.
2. Suspensionen gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß 1 bis 40 Gew.-% der schwerlöslichen Calciumsalze und zur Stabilisierung 0,1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des schwerlöslichen Calciumsalzes, eines wasserlöslichen Tensids oder eines wasserlöslichen polymeren Schutzkolloids in der Suspension enthalten sind.
3. Suspensionen nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß zur Stabilisierung nichtionische Tenside in einer Menge von 1 bis 10 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht des schwerlöslichen Calciumsalzes, enthalten sind.
4. Verfahren zur Herstellung der Suspensionen gemäß Anspruch 1 – 3 durch Fällungsverfahren aus wäßrigen Lösungen wasserlöslicher Calciumsalze und wäßrigen Lösungen wasserlöslicher Phosphat- oder Fluoridsalze, dadurch gekennzeichnet, daß die Fällung in Gegenwart von wasserlöslichen Tensiden oder wasserlöslichen polymeren Schutzkolloiden durchgeführt wird.
5. Verfahren zur Herstellung der Suspensionen gemäß Anspruch 1 – 3 durch Fällung aus einer sauren Lösung eines wasserlöslichen Calciumsalzes und einer stöchiometrischen Menge eines wasserlöslichen Phosphatsalzes mit einem pH-Wert unterhalb 3 durch Anheben des pH-Wertes mit wäßrigen Alkalien oder Ammoniak

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 97/01414

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0664133 A	26-07-95	RU 2077329 C WO 9503074 A	20-04-97 02-02-95
EP 0261458 A	30-03-88	JP 7096445 B JP 63064905 A DE 3778104 A	18-10-95 23-03-88 14-05-92
EP 0486813 A	27-05-92	DE 4037103 C AT 106363 T DE 59101795 D JP 4265215 A US 5180564 A	09-01-92 15-06-94 07-07-94 21-09-92 19-01-93
US 3873327 A	25-03-75	GB 1450157 A AU 6616674 A CA 1015506 A DE 2410084 A DK 135610 B	22-09-76 04-09-75 16-08-77 26-09-74 31-05-77
US 5468489 A	21-11-95	JP 5117135 A AU 640868 B AU 640874 B AU 1844092 A CA 2065882 A DE 69209614 D DE 69209614 T EP 0539651 A	14-05-93 02-09-93 02-09-93 06-05-93 30-04-93 09-05-96 22-08-96 05-05-93
WO 9420416 A	15-09-94	RU 2077475 C	20-04-97

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/IB 97/01414

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0664133 A	26-07-95	RU 2077329 C WO 9503074 A	20-04-97 02-02-95
EP 0261458 A	30-03-88	JP 7096445 B JP 63064905 A DE 3778104 A	18-10-95 23-03-88 14-05-92
EP 0486813 A	27-05-92	DE 4037103 C AT 106363 T DE 59101795 D JP 4265215 A US 5180564 A	09-01-92 15-06-94 07-07-94 21-09-92 19-01-93
US 3873327 A	25-03-75	GB 1450157 A AU 6616674 A CA 1015506 A DE 2410084 A DK 135610 B	22-09-76 04-09-75 16-08-77 26-09-74 31-05-77
US 5468489 A	21-11-95	JP 5117135 A AU 640868 B AU 640874 B AU 1844092 A CA 2065882 A DE 69209614 D DE 69209614 T EP 0539651 A	14-05-93 02-09-93 02-09-93 06-05-93 30-04-93 09-05-96 22-08-96 05-05-93
WO 9420416 A	15-09-94	RU 2077475 C	20-04-97

in Gegenwart von wasserlöslichen Tensiden oder wasserlöslichen polymeren Schutzkolloiden.

6. Verwendung der Suspensionen gemäß einem der Ansprüche 1 – 3 als remineralisierende Komponente in Zusammensetzungen zur Reinigung und Pflege der Zähne.
7. Zahnpasten mit einem Gehalt an Kieselsäure-Poliermitteln, Feuchthaltemitteln, Bindemitteln und Aromen, dadurch gekennzeichnet, daß 0,1 – 5 Gew.-% feinteiliger Calciumsalze aus der Gruppe amorphes Calciumphosphat, Hydroxylapatit, Fluorapatit und Calciumfluorid in Form einer Suspension gemäß Anspruch 1 – 3 enthalten sind.

		Hersteller: Atlas Chemie (ICI)
Sident®8	:	Synth. amorph. Kieselsäure, BET 60 m <sup>2</sup> /g Stampfdichte: 350 g/l Hersteller: DEGUSSA
Sident®22 S	:	Hydrogelkieselsäure, BET 140 m <sup>2</sup> /g Stampfdichte: 100 g/l Hersteller: DEGUSSA
Polywachs® 1550	:	Polyethylenglycol, MG : 1550 Erweichungspunkt 45 – 50° C Hersteller: RWE / DEA
Texapon®K 1296	:	Natrium-Laurylsulfat-Pulver Hersteller: HENKEL KGaA
Cekol®500 T	:	Natrium-Carboxymethylcellulose Viskosität (2 %ig in Wasser, Brookfield LVF 20° C) : 350 – 700 mPa·s Lieferant: Nordmann-Rassmann
Tagat® S	:	Polyoxyethylen-(20)-glycerylmonostearat Hersteller: Tego Cosmetics (Goldschmidt)

Lösung von 0,18 Mol Ammoniumhydrogenphosphat in 400 ml VE-Wasser langsam zugetropft. Nach 20 h Reaktionszeit wurde 3 g Cremophor RH 60®-Lösung (40 Gew.-%ig in VE-Wasser) zugegeben und durch Eintrag mechanischer Energie (Rühren, Ultraschall) dispergiert. Anschließend wurde die Suspension mehrmals abzentrifugiert und zunächst mit 1 %iger wäßriger Cremophor RH 60®-Lösung, dann mit Ethanol gewaschen. Anschließend wurde das Material in 100 ml Glycerin aufgenommen. In dieser glycerinischen Suspension lagen Hydroxylapatit-Partikel mit Größen von 5 – 20 nm x 10 – 70 nm (Durchmesser x Länge) vor.

#### **1.6 Herstellung einer Suspension von fluordotiertem Hydroxylapatit in Glycerin**

0,3 Mol Calciumchlorid wurden in 2000 ml VE-Wasser gelöst und auf 25° C temperiert. Mit Ammoniaklösung wurde ein pH von 12 eingestellt. Hierzu wurde eine Lösung von 2,27 g Ammoniumfluorid in 50 ml VE-Wasser gegeben. Unter starkem Rühren wurde anschließend eine auf 25° C temperierte und mit Ammoniak auf pH 10 eingestellte Lösung von 0,18 Mol Ammoniumhydrogenphosphat in 400 ml VE-Wasser langsam zugetropft. Nach 20 h Reaktionszeit wurde 3 g Cremophor RH 60®-Lösung (40 Gew.-%ig in VE-Wasser) zugegeben und durch Eintrag mechanischer Energie (Rühren, Ultraschall) dispergiert. Anschließend wurde die Suspension mehrmals abzentrifugiert und zunächst mit 1 %iger wäßriger Cremophor RH 60®-Lösung, dann mit Ethanol gewaschen. Anschließend wurde das Material in 100 ml Glycerin aufgenommen. Dabei wurde eine glycerinische Suspension von  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH},\text{F})$ -Partikeln mit einer Größe von 5 – 20 nm x 10 – 70 nm (Durchmesser x Länge) erhalten.

#### **1.7 Herstellung einer Calciumfluorid-Suspension durch Ausfällung**

11,95 g wasserfreies  $\text{CaCl}_2$  wurde in VE-Wasser gelöst und auf 100 ml aufgefüllt. In einer Vorlage wurden 200 ml VE-Wasser, 35g Arlatone 289 (BASF) sowie 15 g Ammoniumfluorid vermischt. Beide Lösungen wurden auf 0° C abgekühlt und die erste Lösung unter starkem Rühren in die zweite gegeben. Die gebildete Dispersion wurde am Rotationsverdampfer bei 70° C eingengt bis der Feststoffgehalt bei 10 Gew.-% lag. Anschließend wurde mittels Dialyse gewaschen. Dabei wurde eine Calciumfluorid-Suspension mit einer mittleren (volumengewichtet) Teilchengröße von 20 nm erhalten.



## Beispiele

### 1. Herstellung von Suspensionen schwerlöslicher Calciumsalze

#### 1.1 Herstellung einer Hydroxylapatit-Suspension durch Ausfällung und Redispergierung

50,86 g  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  wurden in VE-Wasser gelöst und auf 200 ml aufgefüllt. Dazu wurde 10 g Plantacare 1200® gegeben. Dann wurde 60 ml 25 %ige Ammoniaklösung zugegeben, so daß der pH bei 12 lag.

17 g Ammoniumhydrogenphosphat wurden in VE-Wasser gelöst und auf 200 ml aufgefüllt. Dazu wurde 10 g Plantacare 1200® gegeben. Dann wurde 60 ml 25 %ige Ammoniaklösung zugegeben.

Beide Lösungen wurden auf 75° C gebracht und unter starkem Rühren vermischt. Nach einer Stunde Rühren wurde der Niederschlag abzentrifugiert, mehrmals mit Wasser gewaschen und anschließend in Wasser aufgenommen, so daß eine 5 Gew.-%ige Hydroxylapatitsuspension entstand. Die Teilchengrößen lagen bei 4 – 10 nm x 60 – 130 nm (Durchmesser x Länge).

(VE = vollentsalzt)

#### 1.2 Herstellung einer Hydroxylapatit-Suspension durch Umfällung (pH-Verschiebung) und Einengen

25,43 g  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$  wurden in VE-Wasser gelöst und auf 100 ml aufgefüllt. Ebenso wurden 8,5 g Ammoniumhydrogenphosphat in VE-Wasser gelöst und auf 100 ml aufgefüllt. Die Lösungen wurden unter Bildung eines voluminösen Niederschlags zusammengegeben. Zu der Suspension wurde 37 %ige Salzsäure zugetropft, bis sich der Niederschlag bei pH 2 vollständig gelöst hatte.

Eine Mischung aus 200 ml VE-Wasser, 200 ml 25 %iger Ammoniaklösung und 20 g Cremophor RH 60® (BASF, Ricinusöl + 60 EO) wurde vorgelegt. Bei 0° C wurde die Apatitlösung in diese Lösung unter Rühren eingetropft, wobei Niederschlagsbildung

Die erfindungsgemäßen Suspensionen, insbesondere die von Hydroxylapatit, Fluorapatit und Calciumfluorid, eignen sich als remineralisierende Komponente zur Herstellung von Zusammensetzungen zur Reinigung und Pflege der Zähne. Durch die besondere Feinteiligkeit kann die an sich bekannte Wirkung der Festigung des Zahnschmelzes und des Verschlusses von Läsionen und Dentinkanälchen besonders rasch und vollständig erfolgen. Die Zusammensetzungen zur Reinigung und Pflege der Zähne können dabei in Form von Pasten, flüssigen Cremes, Gelen oder Mundspülungen vorliegen. Selbst in flüssigen Zubereitungen verteilen sich die erfindungsgemäßen Suspensionen leicht und die Calciumsalze bleiben stabil dispergiert und neigen nicht zur Sedimentation.

Eine bevorzugte Ausführungsform sind jedoch Zahnpasten mit einem Gehalt an Kieselsäure, Poliermitteln, Feuchthaltemitteln, Bindemitteln und Aromen, die 0,1 – 5 Gew.-% feinteilige Calciumsalze aus der Gruppe Hydroxylapatit, Fluorapatit und Calciumfluorid in Form einer erfindungsgemäßen Suspension enthalten.

Die Zubereitungen zur Reinigung und Pflege der Zähne können dabei die üblichen Komponenten und Hilfsmittel solcher Zusammensetzungen in den dafür üblichen Mengen enthalten. Für Zahnpasten sind dies z.B.

- Putz- und Polierkörper wie z.B. Kreide, Kieselsäuren, Aluminiumhydroxid, Aluminiumsilikate, Calciumpyrophosphat, Dicalciumphosphat, unlösliches Natriummetaphosphat oder Kunstharzpulver
- Feuchthaltemittel wie z.B. Glycerin, 1,2-Propylenglycol, Sorbit, Xylit und Polyethylenglycole
- Bindemittel und Konsistenzregler, z.B. natürliche und synthetische wasserlösliche Polymere und wasserlösliche Derivate von Naturstoffen, z.B. Celluloseether, Schichtsilikate, feinteilige Kieselsäuren (Aerogel-Kieselsäuren, pyrogene Kieselsäuren)
- Aromen, z.B. Pfefferminzöl, Krauseminzöl, Eukalyptusöl, Anisöl, Fenchelöl, Kümmelöl, Menthylacetat, Zimtaldehyd, Anethol, Vanillin, Thymol sowie Mischungen dieser und anderer natürlicher und synthetischer Aromen

Als wasserlösliche polymere Schutzkolloide werden hochmolekulare Verbindungen verstanden, die an die Oberfläche der Nanopartikel adsorbiert werden und diese so modifizieren, daß sie an der Koagulation und Agglomeration gehindert werden. Geeignete polymere Schutzkolloide sind z.B. natürliche wasserlösliche Polymere wie z.B. Gelatine, Casein, Albumin, Stärke, Pflanzengumme und wasserlösliche Derivate von wasserunlöslichen polymeren Naturstoffen wie z.B. Celluloseether (Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose), Hydroxyethyl-Stärke oder Hydroxypropyl-Guar.

Synthetische wasserlösliche Polymere, die sich als Schutzkolloide eignen, sind z.B. Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylsäuren, Polyasparaginsäure und andere.

Die erfindungsgemäßen Suspensionen werden durch Fällungsreaktionen aus wäßrigen Lösungen wasserlöslicher Calciumsalze und wäßrigen Lösungen wasserlöslicher Phosphat- oder Fluoridsalze hergestellt, dabei wird die Fällung in Gegenwart von wasserlöslichen Tensiden oder wasserlöslichen polymeren Schutzkolloiden durchgeführt. Dies kann z.B. in der Weise erfolgen, daß die Tenside oder Schutzkolloide der wäßrigen Phosphat- oder Fluorid-Salzlösung oder der Lösung des Calciumsalzes vor der Umsetzung beigelegt werden. Alternativ kann die wäßrige Calcium-Salzlösung gleichzeitig mit der Phosphat- oder Fluorid-Salzlösung in eine wäßrige Tensid- oder Schutzkolloid-Lösung eingegeben werden.

Eine weitere Verfahrensvariante besteht darin, daß man die Fällung aus einer stark sauren Lösung eines wasserlöslichen Calciumsalzes und einer stöchiometrischen Menge eines wasserlöslichen Phosphatsalzes mit einem pH-Wert unterhalb von 3 durch Anheben des pH-Werts mit wäßrigem Alkali oder Ammoniak in Gegenwart von wasserlöslichen Tensiden oder wasserlöslichen polymeren Schutzkolloiden durchführt.

Die Konzentration der erfindungsgemäßen Suspensionen an schwerlöslichem Calciumsalz kann einen weiten Bereich von ca. 1 bis 40 Gew.-% umfassen, dabei läßt sich der Gehalt einerseits bei der Herstellung durch die Konzentration der wasserlöslichen Salze,

sind. Bevorzugt geeignete Salze sind Calciumhydroxyphosphat ( $\text{Ca}_5[\text{OH}(\text{PO}_4)_3]$ ) bzw. Hydroxylapatit, Calciumfluorophosphat ( $\text{Ca}_5[\text{F}(\text{PO}_4)_3]$ ) bzw. Fluorapatit, F-dotierter Hydroxylapatit der allgemeinen Zusammensetzung  $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH},\text{F})$  und Calciumfluorid ( $\text{CaF}_2$ ) bzw. Fluorit (Flußspat).

Als flüssiges Medium, in welchem die Calciumsalze dispergiert sein können, ist in erster Linie Wasser geeignet. Die aus einer wäßrigen Suspension z.B. durch Filtration oder Zentrifugation isolierten Calciumsalz-Partikel können aber auch in organischen Solventien redispergiert werden und liefern dabei ebenfalls Suspensionen der Primärpartikel im Nanometerbereich, die kaum zur Agglomeration neigen. Geeignete organische flüssige Medien sind z.B. wasserlösliche, niedere Alkohole und Glycole, Polyethylenglycole, Glycerin oder deren Mischungen untereinander oder mit Wasser.

Unter Primärteilchen werden hier die Kristallite, d.h. die Einzelkristalle der genannten Calciumsalze verstanden. Als Teilchendurchmesser soll hier der kleinste Durchmesser, als Länge der größte Durchmesser der Kristallpartikel z.B. die Länge eines stäbchenförmigen Kristallits verstanden werden. Dort, wo von einem mittleren Teilchendurchmesser die Rede ist, wird ein volumengemittelter Wert verstanden.

Als wasserlösliche Tenside werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung alle oberflächenaktiven Substanzen verstanden, die sich durch einen lipophilen Alkyl-, Alkylphenyl- oder Acylrest mit 8 – 22 C-Atomen und eine hydrophile, ionische oder nichtionische Gruppe auszeichnen, die dem Tensid eine Wasserlöslichkeit von mehr als 1 g/l (20° C) verleiht. Als anionische Tenside sind z.B. die Alkali- oder Ammoniumsalze von  $\text{C}_8$ - $\text{C}_{18}$ -Alkancarbonsäuren (Seifen), von Alkyl-( $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{18}$ )-Schwefelsäurehalbestern (Alkylsulfate), von Alkylpolyglycolether-schwefelsäurehalbestern (Ethersulfate), von Sulfobernsteinsäuremono- $\text{C}_8$ - $\text{C}_{18}$ -alkylestern (Sulfosuccinate), von Alkansulfonsäuren (Alkansulfonate), von  $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{18}$ -Acyloxyethansulfonsäuren (Isethionate), von  $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{18}$ -Acylaminoalkansulfonsäuren (Tauride), von N- $\text{C}_{12}$ - $\text{C}_{18}$ -Acylsarkosin (Sarkosinate), von Alkylpolyglycolethercarbonsäuren (Ethercarboxylate), von Alkyl-(polyglycolether)-phosphorsäureestern (Alkyl-(polyglycolether)-phosphat) geeignet.

Man hat auch bereits Zahnpflegemittel aus getrennten Komponenten, von denen die eine ein gelöstes Ca-Salz und die andere ein gelöstes Phosphat- oder Fluoridsalz enthält, und die erst kurz vor ihrer Anwendung vereinigt werden – oder die nacheinander angewendet werden – vorgeschlagen, um die frisch gefällten und noch amorphen oder feinkristallinen Calciumsalze an die Zahnoberfläche zu bringen. Die Nachteile einer solchen Handhabung liegen auf der Hand, da der Verwender zwei Produkte nacheinander anwenden oder diese kurz vor der Verwendung vereinigen muß. Werden Zusammensetzungen, die frisch gefällte, noch amorphe Calciumphosphate oder Calciumfluorid enthalten, gelagert, so altern die Niederschläge, die Kristallite wachsen und agglomerieren zu größeren Sekundärpartikeln. Dadurch wird die remineralisierende Wirkung verringert und die Stabilität der Dispersion gefährdet.

Es bestand daher die Aufgabe, Suspensionen solcher schwerlöslicher Calciumsalze bereitzustellen, deren Partikelgröße im Nanometerbereich liegt und die gegen Agglomeration weitgehend geschützt sind.

In WO 94/04460 A1 ist ein Verfahren zur Herstellung amorpher Calciumsalze und deren Verwendung zur Remineralisierung der Zähne beschrieben. In EP 786245 A1 werden Zahnpflegemittel beschrieben, die Hydroxylapatit mit Teilchengrößen von 0,05 bis 1,0 µm, die durch Mahlen erhalten werden, enthalten. Aus WO 98/18719 ist eine Hydroxylapatit-Zusammensetzung bekannt, die Hydroxylapatit mit Teilchendurchmessern von 10 – 20 nm und Teilchenlängen von 50 – 100 nm enthalten und die z.B. in Zahnpasten verwendet werden sollen. Diese werden durch Aufkonzentrierung von sehr verdünnten Suspensionen durch mehrere Filtrationsschritte erhalten.

Aus EP 0499299 A2 sind Suspensionen von Partikeln kristalliner Drogen bekannt, die eine Größe von weniger als 100 nm aufweisen und auf ihrer Oberfläche einen Oberflächenmodifikator adsorbiert enthalten, der auch ein Tensid oder ein polymeres Schutzkolloid sein kann. Eine Stabilisierung anorganischer, durch Fällungsreaktionen

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K7/16 A61K7/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 1 110 900 A (COLGATE-PALMOLIVE) Seite 2, Zeile 4 - Zeile 100; Ansprüche 1-9	1-4, 6, 7
X	GB 2 206 338 A (SANGI K.K.) 5. Januar 1989 (1989-01-05) Seite 8, Absatz 1; Ansprüche 1-11	1, 2, 4, 6, 7
X	EP 0 208 790 A (MITSUBISHI RAYON) 21. Januar 1987 (1987-01-21) Ansprüche 1-8	1-4
X	EP 0 732 343 A (MITSUBISHI CHEMICAL) 18. September 1996 (1996-09-18) Ansprüche 1-17	1, 2, 4

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. April 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/04/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fouquier, J-P

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/09683

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1110900 A		BE 680068 A	03-10-1966
		DE 1617371 A	01-04-1971
		FR 5579 M	27-11-1967
		FR 1484762 A	27-09-1967
		IT 1002501 B	20-05-1976
		NL 6605904 A	04-11-1966
		NO 115750 B	25-11-1968
		OA 2079 A	05-05-1970
GB 2206338 A	05-01-1989	CA 1327256 A	01-03-1994
		DE 3816237 A	12-01-1989
		FR 2617398 A	06-01-1989
		IT 1218019 B	30-03-1990
		JP 1110608 A	27-04-1989
		JP 2724307 B	09-03-1998
		US 5135396 A	04-08-1992
EP 208790 A	21-01-1987	JP 61163903 A	24-07-1986
		JP 61174248 A	05-08-1986
		AU 5356786 A	13-08-1986
		WO 8604337 A	31-07-1986
EP 732343 A	18-09-1996	JP 8253510 A	01-10-1996
		CA 2170723 A	15-09-1996
		CN 1141302 A	29-01-1997
		DE 69602653 D	08-07-1999
		DE 69602653 T	28-10-1999
		US 5889285 A	30-03-1999

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		